Über die Wirkung des Vellosin.

Ein Beitrag zur Kenntnis der in der Rinde von Geissospermum laeve s. Vellosii vorkommenden Alcaloide.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 19. Januar 1894

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Max Schultze

aus Berlin.

OPPONENTEN:

Hr. Cand. med. Wendel.
- Cand. med. Ruth.
- Cand. med. Drewke.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

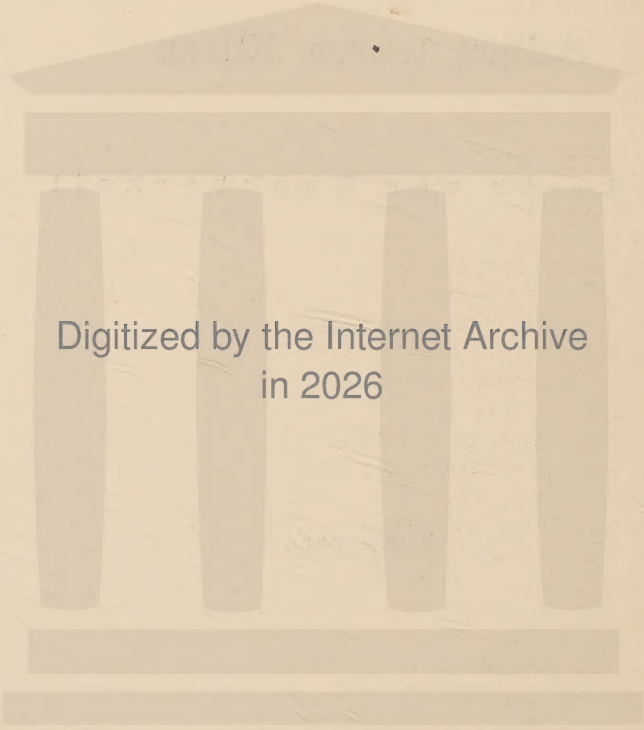
Da der Name Vellosin erst seit ganz kurzer Zeit für eine Substanz angewendet wird, welche bisher zusammen mit einer anderen den Namen Geissospermin trug, nachdem diese Benennung auch schon früher für einen dritten Körper gebraucht worden war, so sei es mir gestattet, die wichtigsten Punkte aus der Geschichte dieser Stoffe und über ihre Beziehungen zu einander voranzuschicken.

Die Rinde, aus welcher alle drei Körper gewonnen werden, entstammt einem, zur Familie der Apocynaceen gehörigen, in den Urwäldern Brasiliens wild wachsenden Baume, dessen botanischer Name mehrfach gewechselt und zuletzt auf Geissospermum laeve oder Geissospermum Vellosii[1]) festgesetzt worden ist. Seine Rinde war seit langer Zeit in Brasilien als Fiebermittel geschätzt und gelangte im Anfange dieses Jahrhunderts, nachdem Joachim Silva einen Auszug aus derselben als Adstringens und Febrifugum empfohlen hatte, unter dem Namen Pao-Pereiro (nicht zu verwechseln mit Pereira) in breiten, flachen Stücken auch über die Grenzen des Heimatlandes der Pflanze hinaus in den Handel.

Die erste genauere Beschreibung der Rinde rührt von Guibourt her aus dem Jahre 1833. Im Jahre 1838 gelang es Ezequiel Correa dos Santos aus ihr ein Alcaloid von stark bitterem Geschmacke herzustellen, welchem er die wirksamen Eigenschaften der Rinde zuschrieb. Da sich seine Behauptung teilweise zu bewahrheiten schien, machte man bald von der Substanz, einem allerdings chemisch nicht reinen amorphen Pulver, unter der ihr von dem Darsteller gegebenen Benennung „Pereirin“ in Rio de Janeiro den ausgedehntesten Gebrauch.

---

[1]) Nach Baillon sollen mit Geissospermum laeve und Geissospermum Vellosii zwei verschiedene Species bezeichnet werden.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535723_0220

Da der Name Vellosin erst seit ganz kurzer Zeit für eine Substanz angewendet wird, welche bisher zusammen mit einer anderen den Namen Geissospermin trug, nachdem diese Benennung auch schon früher für einen dritten Körper gebraucht worden war, so sei es mir gestattet, die wichtigsten Punkte aus der Geschichte dieser Stoffe und über ihre Beziehungen zu einander voranzuschicken.

Die Rinde, aus welcher alle drei Körper gewonnen werden, entstammt einem, zur Familie der Apocynaceen gehörigen, in den Urwäldern Brasiliens wild wachsenden Baume, dessen botanischer Name mehrfach gewechselt und zuletzt auf Geissospermum laeve oder Geissospermum Vellosii[1]) festgesetzt worden ist. Seine Rinde war seit langer Zeit in Brasilien als Fiebermittel geschätzt und gelangte im Anfange dieses Jahrhunderts, nachdem Joachim Silva einen Auszug aus derselben als Adstringens und Febrifugum empfohlen hatte, unter dem Namen Pao-Pereiro (nicht zu verwechseln mit Pereira) in breiten, flachen Stücken auch über die Grenzen des Heimatlandes der Pflanze hinaus in den Handel.

Die erste genauere Beschreibung der Rinde rührt von Guibourt her aus dem Jahre 1833. Im Jahre 1838 gelang es Ezequiel Correa dos Santos aus ihr ein Alcaloid von stark bitterem Geschmacke herzustellen, welchem er die wirksamen Eigenschaften der Rinde zuschrieb. Da sich seine Behauptung teilweise zu bewahrheiten schien, machte man bald von der Substanz, einem allerdings chemisch nicht reinen amorphen Pulver, unter der ihr von dem Darsteller gegebenen Benennung „Pereirin“ in Rio de Janeiro den ausgedehntesten Gebrauch.

---

[1]) Nach Baillon sollen mit Geissospermum laeve und Geissospermum Vellosii zwei verschiedene Species bezeichnet werden.

Bochefontaine und de Freitas haben im Jahre 1877 die physiologische Wirkung des genannten Alcaloides einer näheren Prüfung unterzogen und dabei seinen Namen wegen des Ursprunges von Geissospermum laeve in Geissospermin umgewandelt.

In Folgendem seien kurz der Gang ihrer Untersuchungen und die dabei gewonnenen Ergebnisse angeführt, wie sie in den Mémoires de la Société de biologie 6. serie t. IV, p. 3, 1877 niedergelegt sind[2]).

Die Versuche wurden mit einer wässrigen Maceration und einem alkoholischen Extrakte der gepulverten Rinde, ferner mit Auflösungen des Geissospermins (Pereirins) in Wasser (!) oder Alkohol vorgenommen.

Ein Frosch, welchem man unter die Haut des Beines eine Lösung von 0,002 des Extraktes einspritzte, zeigte nach 10 Min. grosse Schwäche der Bewegungen. Der auf den Rücken gelegte Frosch vermag nicht sich aufzurichten. Beim Kneifen der Zehen desjenigen Beines, welches keine Einspritzung empfangen, erzielt man die gewöhnliche Reflexbewegung; der gleiche Reiz auf das injicierte Bein appliciert, bringt dagegen keine Wirkung hervor. Es bedarf eines viel stärkeren Reizes, um hier Reflexe zu erzielen, und auch dann sind dieselben abgeschwächt.

16 Min. Der Frosch ist vollkommen gelähmt, die Reflexbewegungen sind sehr schwach. Der freigelegte und faradisierte N. ischiadicus löst Kontraktion des M. gastrocnemius aus. Auch der quer durch den Muskel geleitete Strom bewirkt energische Kontraktion desselben. Die Frequenz der Atembewegungen und derjenigen der Lymphherzen ist normal.

23 Min. Die Atmung sistiert, der Herzschlag verlangsamt. Die mechanische Erregung der unteren Extremitäten löst keinen Reflex aus, die oberen dagegen bieten einen solchen noch dar, wenn man sie auf die gleiche Weise reizt.

30 Min. Alle Reflexe sind erloschen; die Erregung des N. ischiadicus und der Muskeln mittelst des faradi-

[2]) Die hier angeführten Notizen sind den Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences, Paris 1877 p. 412 und dem Dictionnaire de Thérapeutique p. Dujardin et Beaumetz entnommen.

schen Stromes giebt deutliche Reaktion. Die Schläge der Lymphherzen sind sehr langsam und schwach.

50 Min. N. ischiadicus ist gelähmt. Die Muskeln reagieren noch auf den faradischen Strom. Die Lymphherzen stehen still, das Blutherz schlägt noch weiter.

Am anderen Tage ist der Frosch tot.

Bei einer anderen Reihe von Versuchen, bei welchen Bochefontaine und de Freitas eine A. iliaca commun. unterbunden hatten, waren die gewonnenen Resultate an demjenigen Bein, dessen Arterie unterbunden war, dieselben wie an dem anderen, dessen Circulation ungestört fortbestanden hatte.

Also nach der subcutanen Injektion von 0,002 des verwendeten Auszuges erhält man keine lokale Wirkung. Die freiwilligen Bewegungen sind zuerst aufgehoben, die Reflexbewegungen schwinden in der Folge, die peripherischen Nerven bleiben intakt.

Bei Versuchen, in welchen man Fröschen die Grosshirnhemisphären oder das ganze Gehirn vor der Medulla oblongata weggenommen, und bei denen man sich überzeugt hatte, dass die Reflexbewegungen fortbestanden, ja selbst, wie gewöhnlich hierbei, verstärkt waren, und die ausserdem die Fähigkeit zu coordinierten Bewegungen bewahrt hatten, fand man dieselben Resultate wie bei den oben geschilderten Versuchen.

Es geht daraus hervor, dass das Geissospermin zu Anfang der Vergiftung auf das Grosshirn wirkt, indem es die freiwilligen Bewegungen aufhebt; dass es jedoch in der Folge eine direkte Wirkung auf die graue Substanz des Rückenmarks ausübt.

Die an Meerschweinchen und Hunden angestellten Experimente ergaben dieselben Resultate.

Bochefontaine und de Freitas geben aus dem oben Angeführten folgende Zusammenstellung:

1. Das Geissospermin scheint keine lokal irritierende Einwirkung zu haben, also sich zur subcutanen Anwendung beim Menschen zu eignen.

2. Es ist sehr giftig; denn 0,002 genügt, um einen Frosch, 0,01 um ein Meerschweinchen (668g) zu töten. 0,14 lähmt die willkürlichen Bewegungen eines kleinen Hundes.

3. Bei mehreren Versuchstieren hat das Geissospermin die Frequenz der Herzkontraktionen herabge-

setzt. (Diese Beobachtung ist ebenfalls von Gonzalvez Ramos und José Silva bei klinischer Anwendung der Substanz gemacht worden.)

4. Der Blutdruck sinkt unter der Einwirkung des Geissospermins.

5. Die Frequenz der Atembewegungen sinkt ebenfalls.

6. Die willkürlichen Bewegungen erlöschen frühzeitig, während die Reflexe noch erhalten sind. Die Substanz wirkt also zuerst auf die psychomotorischen Centren des Grosshirns.

7. Die Reflexbewegungen werden immer schwächer bis zum völligen Erlöschen. Das Geissospermin wirkt schliesslich auf die Medulla spinalis und oblongata.

8. Die sensiblen Nerven scheinen ihre Funktionsfähigkeit ebenso lange zu bewahren, wie die motorischen.

9. Die motorische Erregbarkeit erlischt erst, nachdem das Tier eine gewisse Zeit vollständig gelähmt ist.

10. Die Kontraktionsfähigkeit der Muskeln bleibt intakt, denn sie reagieren bis zum Tode, ja noch nach Eintritt desselben auf direkte Reizung mit dem faradischen Strom.

Wie bereits erwähnt, wurden jene Versuche mit Auszügen aus der Pereiro-Rinde und mit Lösungen des fraglichen Alcaloides angestellt. Da das letztere, wie unten ausführlicher bewiesen wird, jenen beiden Forschern nicht in reinem Zustande vorgelegen haben kann, so sind die verzeichneten Resultate auch nicht für die Einzelwirkung eines Alcaloides, sondern für eine Mischwirkung aller der in der Rinde enthaltenen Stoffe bezeichnend. Dass nämlich nicht nur ein Alcaloid, das Pereirin, in der Rinde vorkommt, sondern deren mehrere, zeigte schon in demselben Jahre (1877) O. Hesse in einer an die „Deutsche chemische Gesellschaft in Berlin“ gerichteten Mitteilung[3]).

Er habe bei seinen Untersuchungen über die Pereiro-Rinde mehrere Alcaloide in derselben gefunden. Das eine, welches sich durch seine Schwerlöslichkeit in Äther vor seinen Begleitern auszeichnet, nennt er Geissospermin. Er sagt über dieses u. a. Folgendes:

[3]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Berlin 1877, v. 2. pag. 2162.

„Es bildet kleine weisse Prismen, welche an beiden Enden von Domen begrenzt sind. Es löst sich leicht in Alcohol, ist nahezu unlöslich in Wasser und Äther. Verdünnte Säuren nehmen es leicht auf, lassen es aber auf Zusatz von Ammoniak oder Natriumhydroxyd wieder ausfallen. Der Niederschlag besteht anfangs in amorphen, weissen Flocken, welche sich bald in kleine Krystalle umsetzen. Die Formel für das bei 100° entwässerte Geissospermin ist $C_{19} H_{24} N_2 O_2$, des Hydrates oder krystallisierten lufttrockenen Alcaloides $= C_{19} H_{24} N_2 O_2 + H_2 O$ und des bei 130° getrockneten Platinsalzes $= (C_{19} H_{24} N_2 O_2 H Cl)_2 + Pt Cl_4$."

Ferner sagt er:

„Ein zweites Alcaloid der Pereiro-Rinde bildet ein grauweisses, amorphes, in Äther sehr leicht sich lösendes Pulver. Dasselbe färbt conc. Salpetersäure blutrot, reine Schwefelsäure violettrot. Es entspricht am besten den bezüglichen Angaben von Goos[4]) und anderen über Pereirin, und sollte deshalb diesen Namen in Zukunft weiter führen. Dieses Alcaloid ist anscheinend in vorwiegender Menge in der fraglichen Rinde enthalten."

Aus den Worten „Es entspricht am besten" scheint hervorgehen zu sollen, dass die Übereinstimmung des Hesse'schen Pereirin mit dem von Santos dargestellten und von Bochefontaine und de Freitas verwendeten keine vollkommene ist. Spricht dies schon dafür, dass das letztgenannte Alcaloid nicht eine chemisch reine Substanz war, so muss daran gänzlich auf Grund einiger Versuche, welche Herr Dr. Langgaard mit dem von der chemischen Fabrik von H. Trommsdorff in Erfurt hergestellten Pereirin an Tieren vorgenommen hat, gezweifelt werden. Die Versuche konnten wegen Mangels an Material bisher noch nicht vervollständigt werden, haben aber doch schon gezeigt, dass von dem reinen Pereirin ganz andere Wirkungen zu erwarten sind, als von den oben erwähnten Forschern für diesen Körper angegeben wurde.

Seit einiger Zeit wird in der chemischen Fabrik von Trommsdorff in Erfurt ein Körper als Geissospermin dargestellt. Von diesem sagt Hesse jedoch vor kurzem

[4]) Goos hat das von Santos dargestellte Alcaloid bestätigt und genauer beschrieben.

selbst[5]), dass derselbe mit seinem Geissospermin nicht identisch sei, vielmehr eins derjenigen Alcaloide zu sein scheine, welche er bei seinen früheren Versuchen neben dem Geissospermin und Pereirin gefunden, aber, weil in zu geringer Quantität, nicht näher untersucht habe.

Der physiologischen Wirkung dieses Körpers gelten meine Untersuchungen, deren Resultate in dieser Arbeit niedergelegt sind.

Auch ich habe mich überzeugt, dass die fragliche Substanz nicht das Geissospermin Hesse ist und habe hierzu an der Hand der älteren Angaben[6]) von Hesse folgende vergleichende Reaktionen angestellt.

Reagens	Geissosp. Hesse	Geissosp. Trommsdorff
in Alkohol	leicht löslich	schwer löslich
in Äther	fast unlöslich	etwas leichter löslich
in Wasser	fast unlöslich	fast unlöslich
in verd. HCl	leicht löslich	leicht löslich
durch NaOH aus der salzs. Lösung	in Flocken ausfallend, welche bald krystallisieren	in Flocken ausfallend, welche später zu rhomb. Tafeln kryst.
die salzs. Lös. giebt mit Goldchlorid	braungelb. Niederschlag	leicht orangegelber, amorpher Niederschlag
ebenso mit Platinchlorid	blassgelber, amorph. Niederschlag	hellgelber, nach 2 Tagen violetter amorph. Niederschl.
in conc. HCl	löst sich farblos, später krystallisierend	löst sich farblos, giebt sofort farblose Prismen
in conc. HNO_3	löst sich mit purpurroter Farbe, welche beim Erhitzen verschwindet und in Orangegelb übergeht	löst sich mit leicht gelber Farbe, welche beim Erhitzen in Burgunderrot übergeht und nach 2 Tagen gelbbraun wird.
in reiner conc. H_2SO_4	löst sich farblos, die Lösung färbt sich nach wenigen Stunden bläulich	löst sich farblos, die Lösung wird nach einiger Zeit leicht rosa und bleibt so.
in eisenoxydhaltiger H_2SO_4	löst sich sogleich mit blauer Farbe	löst sich farblos bis gelb

[5]) Justus v. Liebig's Annalen der Chemie. Band 277, Heft 3 p. 300.
[6]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Berlin 1877,

Die von mir für das Geissospermin Trommsdorff gefundenen Reaktionen stimmen mit den neuen Angaben von Hesse nur in dem Punkte nicht überein, dass ich bei einer Lösung dieser Substanz in conc. Salpetersäure nicht die purpurrote Färbung habe finden können, wie sie Hesse erhalten hat.

Freund und Fauvet, welche zuerst Mitteilungen[7]) über die Verschiedenheiten jener beiden Körper gemacht haben, haben neuerdings ihre Untersuchungen über das neue Alcaloid fortgesetzt. Eine Arbeit über die letzten Ergebnisse ist noch nicht veröffentlicht, doch war Herr Dr. Freund so liebenswürdig, mir einige bezügliche Angaben zu machen, welche ich hier anführe.

Es ist besonders interessant, dass man eine chemische Verwandtschaft des Geissospermin Trommsdorff mit dem Brucin gefunden hat.

	Brucin	Geissosp. Trommsdorff
1.	$C_{23} H_{26} N_2 O_4$	$C_{23} H_{28} N_2 O_4$
2.	Giebt Salze nur mit einem Aequivalent der Säuren.	desgl.
3.	Es enthält zwei $(O CH_3)$-Gruppen.	desgl.
4.	Also kann man die Formel schreiben $= C_{21} H_{20} N_2 O_2 (O CH_3)_2$	$C_{22} H_{22} N_2 O_2 (O CH_3)_2$

Ausserdem geben $2\, C_{23} H_{28} N_2 O_4 - H_2 O$ eine freie Base, welche schön krystallisierende Salze bildet und ähnliche Reaktion, wie das Brucin, giebt. Das Bromhydrat dieser Base löst sich in conc. Salpetersäure mit violettroter Farbe.

Entsprechend diesen Beziehungen zwischen den in Rede stehenden Körpern in Bezug auf ihre chemischen Eigenschaften finden wir, dass die Pflanzen, aus welchen beide stammen, auch im botanischen System einander nahe stehen. Das Geissospermum laeve gehört zur

v. 2 pag. 2163 und Annalen der Chemie und Pharmacie, 1886, 202 pag. 141.

[7]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Berlin. 26. 1084.

Familie der Apocynaceen, die Strychnosarten zu den Longaniaceen, beide aber zur Ordnung der Contortae.

Endlich besteht auch, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, eine Ähnlichkeit in den physiologischen Wirkungen beider Stoffe.

Ich werde mich in meiner Arbeit für die von Trommsdorff dargestellte und von Hesse in seinen Mitteilungen „neues Alcaloid" genannte Substanz des von Freund und Fauvet vorgeschlagenen Namens „Vellosin" bedienen, welcher an den Ursprung von Geissospermum Vellosii anknüpft.

Ich stellte meine Versuche mit dem salzsauren Salz des Vellosin an, welches in 2 %iger Lösung ausschliesslich subcutan angewendet wurde. Intravenöse Injektionen wirkten zu unsicher und führten häufig schon bei ganz kleinen Dosen einen plötzlichen Tod herbei.

Die Lösungen wurden zwar zu jedem Versuche neu angefertigt, doch büssen dieselben, wie einige Male erprobt wurde, nach dreiwöchentlichem Stehen nichts von ihrer Wirksamkeit ein.

Um zunächst die allgemeine Wirkung auf den Organismus zu prüfen, wurde mehreren mittelgrossen Fröschen 0,005 resp. 0,01 Vellosin. hydrochloric. in den Rückenlymphsack eingespritzt. Nach kurzer Zeit zeigte sich eine zunehmende Erhöhung der Reflexerregbarkeit, welche sich dadurch bemerkbar machte, dass beim Aufklopfen auf den Tisch eine deutliche, das gewöhnliche Maass übersteigende Zuckung der hinteren Extremitäten eintrat. Nachdem dieser Zustand einige Zeit angedauert hatte und die Reflexbewegungen immer heftiger geworden waren, zeigte, je nach der verabreichten Dosis, nach 25 resp. 10 Min. ein Tetanus der gesamten Muskulatur die Höhe des Erregungsstadiums an. Die Kontraktion der Muskeln hielt jedoch nicht, wie bei dem z. B. durch Vergiftung mit Strychnin hervorgebrachten Tetanus, längere Zeit an, sondern wich schon nach 5 bis höchstens 10 Sec. einer Erschlaffung, um aber bei geringfügiger Erschütterung der Unterlage von Neuem einzutreten. Natürlich durften nicht beliebig viele Reize in unmittelbarer Folge zur Einwirkung gelangen, ohne die Reflexthätigkeit des Rückenmarks und die Kontraktionsfähigkeit der Muskeln zu schwächen und dadurch die Reak-

tionen auf die einzelnen Reize schliesslich beinahe ganz ausfallen zu lassen. Liess man jedoch dem Tiere genügend Zeit der Ruhe, so hätte bei Applikation eines neuen Reizes die Reaktion mit gleicher Stärke, wie beim ersten Male, eintreten müssen. Anstatt dessen wurden trotz längeren Zuwartens die Reaktionen auf Beklopfen immer geringer bis zum gänzlichen Erlöschen, sodass auch durch Kneifen und Betupfen mit Essigsäure keine Bewegungen mehr hervorgerufen werden konnten. Hand in Hand damit ging eine Verminderung des Bestrebens, die Hinterbeine wieder unter den Leib zu ziehen, so dass zuletzt der Frosch ausgestreckt und regungslos dalag.

Zur Illustrierung dieser Verhältnisse mögen einige durch direkte Beobachtung gewonnene Notizen dienen.

1. 11 U. 52 Min. Ein mittelgrosser Frosch erhält 0,005 Vellosin. hydrochl. injiciert.

12 U. 19 Min. Tetanus.

12 U. 20. Bei leiser Erschütterung Tetanus, der allmählich nachlässt. Nach der 10. Erschütterung keine Zuckung. Die Beine werden langsam nach einiger Zeit angezogen.

12 U. 25 Min. Zuckungen beim Klopfen nicht mehr so stark und langgezogen, wie vorher. Nach der 6. Erschütterung keine Zuckung. Beine bleiben längere Zeit schlaff ausgestreckt, werden aber dann doch noch angezogen.

12 U. 29 Min. Status idem.

12 U. 35 Min. Zuckungen noch träger, nach der 4. Erschütterung ausbleibend.

12 U. 45 Min. Zuckung sehr schwach und erst nach einiger Zeit wieder hervorzurufen. Beine bleiben gestreckt.

12 U. 52 Min. Zuckung beim Klopfen, Kneifen und Betupfen mit Essigsäure sehr schwach und träge.

1 U. 50 Min. Wieder deutliche Reaktion.

2 U. 40 Min. Kräftige Zuckung bei Berührung. Beine angezogen.

Am anderen Tage hat sich der Frosch wieder vollkommen erholt.

2. 9 U. 33 Min. Einem mittelgrossen Frosch werden 0,01 Vellosin. hydrochl. injiciert.

9 U. 43 Min. Tetanus.

9 U. 48 Min. Heftige Zuckung bei lautem Geräusch.
9 U. 52 Min. Zuckung nur bei starker Berührung.
9 U. 55 Min. Bei stärkerem Beklopfen sehr geringe Zuckung.
10 U. 3 Min. Beim Beklopfen langsam verlaufende, wellenförmige Kontraktion der Muskeln.
10 U. 20 Min. Status idem.
10 U. 35 Min. Keine Reaktion auf Essigsäure oder Beklopfen.

Es handelt sich also um eine neben der anfänglichen Erregung sich einschleichende Lähmung, welche bei kleinen Dosen nicht absolut wird und eine restitutio in integrum zulässt. Die Zeit des Eintrittes dieser Lähmung richtet sich ebenfalls nach der Grösse der angewendeten Dosis.

Die Erscheinungen an Kaninchen sind etwas andere, wie aus den folgenden drei Versuchen hervorgeht.

3. Einem 1,225 kg schweren Kaninchen wurden 0,15 Vellosin. hydrochl. per kg injiciert. Das Tier wurde bald unruhig, hob und senkte den Kopf, als wenn es dyspnoisch wäre, zuckte nach einigen Minuten heftig, wenn auf den Tisch geklopft wurde und verfiel 8 Min. nach der Injektion in den Zustand des Opistotonus, welcher nicht, wie beim Frosche, bald absank, sondern direkt in klonische, bis zu $^1/_4$ Minute anhaltende Zuckungen überging. Zu diesen stürmischen Erscheinungen gesellte sich noch heftige Dyspnoe. Zehn Minuten nach der Injektion, nachdem die Zuckungen mit kurzen Unterbrechungen angedauert hatten, trat unter röchelnder Respiration, Krämpfen und ziemlich starkem Exophthalmus der Exitus letalis ein.

Die sofort vorgenommene Sektion ergab etwas blasse, sehr schlaffe Skelet-Muskulatur. Der linke Ventrikel war kontrahiert, der rechte ebenso wie das ganze Venensystem mit Blut überfüllt. Beide Herzohren pulsierten noch. An Lungen und Abdomen war nichts Auffälliges zu bemerken.

4. Ein anderes Kaninchen von 0,845 kg Gewicht, welchem 0,1 Vellosin. hydrochl. per kg injiciert waren, verfiel nach 10 Minuten in klonische Krämpfe, welche sich nach mehr oder weniger langen anfallsfreien Pausen, in denen grosse Schlaffheit der Muskulatur bestand, wieder einstellten. Nach $^1/_2$ Stunde wurden auch mehrere

länger dauernde tetanische Zuckungen beobachtet. Die Krämpfe traten reflektorisch ein durch Erschütterung und Beklopfen des Tieres, durch plötzliche Geräusche, Anblasen des Gesichts, durch Einfallen grellen Lichts in das vorher verdeckte Auge, ferner durch Einwirkung von Essigsäuredämpfen auf die Nasenschleimhaut, aber auch spontan ohne alle diese Reize. Die gleichfalls bestehende Dyspnoe nahm mit jedem Krampfanfalle an Heftigkeit zu.

Nach $1^1/_2$ Stunden endlich, während welcher noch häufig Zuckungen aufgetreten waren, erfolgte der Tod unter ähnlichen Erscheinungen wie beim vorigen Tiere.

5. Ein drittes Kaninchen, welches nur 0,075 Vellosin. hydrochl, per kg erhalten hatte, zeigte 20 Minuten nach der Einspritzung klonische Zuckungen, die schon nach weiteren 20 Minuten fast gänzlich erloschen waren und nur ein leises Zittern hinterlassen hatten. Dyspnoe schien nicht vorhanden zu sein. Das Tier setzte sich unter zitternden Bewegungen wieder auf und zeigte nach Verlauf von einer Stunde alle Eigenschaften eines gesunden Kaninchens.

Übrigens sei hier erwähnt, dass mehrere Tiere auf die oben angeführte Dosis von 0,075 per kg starben, ohne dass sich hierfür ein Grund hätte finden lassen.

Während es also bei Fröschen zu einem ausgesprochenen Tetanus kommt, welcher fast ausnahmslos reflektorisch eintritt, stellen sich bei Kaninchen klonische Krämpfe ein, ausser denen sich bei Anwendung grösserer Dosen mehrere Anfälle von Tetanus finden. Erst nach Einverleibung schnell tötlicher Dosen treten die letzteren in den Vordergrund.

Bei Fröschen folgt einem Erregungsstadium ein solches der Lähmung. Freilich gehen beide allmählich in einander über, doch kann man schliesslich das Aufhören des einen und das alleinige Bestehen des anderen feststellen, während beim Kaninchen dies nicht möglich ist. Hier bestehen Zuckungen, wenn auch mit wechselnder Stärke, bis zum Tode. Wie bei der Vergiftung mit Strychnin findet sich in den anfallsfreien Pausen eine ausserordentliche Schlaffheit der Muskulatur. Vielleicht tritt auch hier ein Lähmungsstadium plötzlich und ganz kurz vor dem Tode ein.

Um zu sehen, von welchen Organen die eben näher beschriebenen Erscheinungen ausgehen, nahm ich folgende Versuche vor.

6. An einem Frosche wurde der N. ischiadicus der rechten Seite durchschnitten. Das Tier erhielt darauf eine Injektion von 0,01 Vellosin. hydrochl. in den Rückenlymphsack. Der bald eintretende Tetanus befiel den M. gastrocnemius der rechten Seite nicht; der Fuss lag vielmehr schlaff da und wurde nur passiv bewegt. Nachdem das Lähmungsstadium eingetreten war, wurde zunächst der peripherische Stumpf des N. ischiadicus mittelst des faradischen Stromes nach der von du Bois-Reymond angegebenen Methode gereizt. Beim Schliessen des Stromes entstand im M. gastrocnemius Tetanus.

Der von dem Schnitt peripherisch gelegene Teil des Nerven sowohl als auch die Muskelsubstanz selbst waren also intakt geblieben und hatten sich während des Erregungsstadiums nicht in einem Reizzustande befunden, welcher eine sichtbare Wirkung hätte haben können.

7. Bei einem anderen Frosche wurde zuerst eine Injektion von 0,01 Vellosin. hydrochl. gemacht und hierauf der Eintritt des Lähmungsstadiums abgewartet. Als dieses erreicht war, wurde der rechte N. ischiadicus durchschnitten. Sowohl in dem Momente der Durchtrennung des Nerven als auch bei nachfolgender Reizung seines peripherischen Stumpfes mittelst des faradischen Stromes ergab sich eine Zuckung resp. Tetanus des M. gastrocnemius. Die schwächsten hierzu nötigen Ströme waren von wechselnder, immer ziemlich hoher Stärke und entstanden bei einem Rollenabstande von 20—25 cm. (du Bois-Reymond'scher Schlitteninduktor) und Anwendung eines mittleren Flaschenelementes. Die Höhe der angewendeten Dosis des Vellosins entsprach in anderen gleichartigen Versuchen nicht immer der Grösse des weitesten, noch eine Zuckung abgebenden Rollenabstandes.

8. Der Vollständigkeit halber wurden die beiden vorigen Versuche nach Unterbindung der A. iliaca commun. der rechten Seite wiederholt, trotzdem dies nach den bereits erhaltenen Ergebnissen als unnötig erschien. Es wurden denn auch durch die Aufhebung der Circulation keine Veränderungen der geschilderten Erscheinungen hervorgerufen.

Hiernach konnte kein Zweifel mehr darüber bestehen, dass das Vellosin seine Wirkung an einem der Centralorgane, dem Gehirn oder dem Rückenmark, oder an beiden entfaltet.

9. Zur Entscheidung der Frage, wie viele der Erscheinungen auf eine Affektion des Rückenmarks zu beziehen sind, wurde bei einem Frosche, welcher durch 0,01 Vellosin. hydrochl. in tetanische Zuckungen versetzt worden war, das Rückenmark von der Med. oblongata durch einen Schnitt getrennt. Die Krämpfe blieben nach der Operation nicht nur nicht aus, sondern waren durch viel geringere Reize als vorher hervorzurufen und traten ausserdem exakter und energischer auf. Wurde nach eingetretenem Lähmungsstadium der peripherische Stumpf eines durchschnittenen N. ischiadicus faradisiert, so trat natürlich wieder Tetanus im Gebiete der von diesem Nerven versorgten Muskeln auf. Wurde der centrale Stumpf faradisiert, so erfolgte keine Zuckung, während derselbe Frosch vor der Injektion ebenso wie das unvergiftete Kontrolltier bei elektrischer Reizung dieses Stumpfes eine wenn auch nur leichte Zuckung im Oberschenkel derselben Seite aufgewiesen hatte.

10. Ein anderer Frosch, welcher die gleiche Dosis Vellosin erhalten hatte, wurde dekapitiert und zwar mit einem so weit vorn angelegten Schnitte, dass die Medulla oblongata in Zusammenhang mit dem übrigen Rückenmark geblieben war. Nach Aufhören der Krämpfe wurde das Fehlen der „ausgebreiteten, wohlgeordneten Reflexe" festgestellt, welche bei der erwähnten Anlage des Schnittes in diesem Falle hätten sicher vorhanden sein müssen. Der Frosch machte keine Abwehrbewegungen auf Betupfen mit Essigsäure und beim Kneifen mit einer Pincette: er quarrte nicht, wenn man ihm die Rückenhaut streichelte.

Wurde ein Draht in den Wirbelkanal gestossen, so erfolgte eine sehr geringfügige Zuckung der Hinterbeine.

Hieraus ergiebt sich, dass das Rückenmark, wie seiner physiologischen Bedeutung nach zu erwarten stand, der Sitz der erhöhten Erregbarkeit war, dass also an diesem Organ das Vellosin seine Wirkung auf das Nervensystem hauptsächlich entfaltet. Die Verstärkung der Energie und das schnellere Eintreten der Zuckungen, wie es durch jene Operation hervorgerufen wird, ist da-

durch zu erklären, dass bei der Durchtrennung des Rückenmarks auch die Leitung in denjenigen Bahnen aufgehoben wird, welche nach dem in den Seh- und Vierhügeln belegenen Setschenow'schen Centrum verlaufen und von dort aus auf das Reflexcentrum des Rückenmarks eine hemmende Wirkung ausüben.

Aber nicht nur die Erregung, sondern auch die Lähmung geht vom Rückenmark aus. Im anderen Falle hätten die „ausgebreiteten, wohlgeordneten Reflexe" vorhanden und die Reizung des centralen Stumpfes des N. ischiadicus erfolgreich sein müssen. Liess man ein mit Vellosin vergiftetes Kaninchen nach Eintritt des Lähmungsstadiums[8]) verbluten, so blieben die beim Verblutungs- und Erstickungstode stets eintretenden Convulsionen aus, ein Umstand, welcher ebenfalls nach Ausschluss einer peripherischen Lähmung, wie hier, auf eine Lähmung des Rückenmarks schliessen lässt.

Die geringe Zuckung beim Einstossen eines Drahtes in den Wirbelkanal spricht nicht dagegen, denn bei vorhandener isolierter Lähmung des Rückenmarks muss immer auf die angedeutete Manipulation hin eine leichte Zuckung der Hinterbeine eintreten, weil nicht nur das Rückenmark, sondern auch die zwar noch im Wirbelkanale gelegenen, aber schon zu den peripherischen Nerven gehörigen Teile der vorderen Wurzeln von dem mechanischen Reize resp. der Zerstörung betroffen werden.

Jedenfalls hätte die bei den obigen Versuchen eingetretene Zuckung ungleich viel heftiger sein müssen, wenn das Rückenmark als intakt angesehen werden sollte.

In wie weit die Grosshirnrinde von der Wirkung des Vellosins betroffen wird, lässt sich nicht leicht entscheiden. Eine zuverlässige Kontrolle über die willkürlichen Bewegungen ist bei Tieren begreiflicher Weise äusserst schwierig. Die Möglichkeit einer Reizung der corticalen motorischen Grosshirnganglien kann ebensowenig wie diejenige des Krampfcentrums in der Med. oblongat. bei dem häufig spontanen Eintreten der Zuckungen beim Kaninchen von der Hand gewiesen werden.

---

[8]) Es gelang einige Male ein solches zu beobachten. Siehe hierüber Seite 20.

Über das Verhalten der Sensibilität ist gleichfalls nicht viel zu sagen, wenn nicht eine Beobachtung ein frühzeitiges Erlöschen derselben beweisen soll. Es konnte nämlich einige Male festgestellt werden, dass das Auftupfen von Essigsäure zu einer Zeit keine Wirkung hervorrief, in welcher die Erschütterung der Unterlage noch eine recht gute Reaktion gab.

Bei einer derartig heftigen Irritation der nervösen Centralorgane, wie sie oben geschildert ist, war die Annahme berechtigt, dass der Tod bei der Vellosinintoxication schliesslich durch eine Störung der Innervation irgend eines der lebenswichtigen Organe herbeigeführt werde. Die Funktionen des Herzens werden, wie des Weiteren berichtet werden wird, in so geringem Grade verändert, dass es nicht gut möglich ist, hieraus den Eintritt des Todes zu erklären. Die heftige Dyspnoe, welche in den mit grossen Dosen angestellten Versuchen beobachtet wurde, lenkte die Aufmerksamkeit auf den Respirationsapparat, und in der That gelang es, durch Anwendung der künstlichen Respiration vermittelst des Rosenthal'schen Apparates die Tiere nach Injektion von 0,15 Vellos. hydrochl. p. kg, der sonst in 10 Minuten tötenden Dosis, dauernd am Leben zu erhalten. Das erste der in dieser Weise behandelten Tiere atmete, als die künstliche Respiration $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion unterbrochen wurde, ruhig weiter und liess nach weiteren $1^1/_2$ Stunden als Zeichen der stattgehabten Intoxication nur eine gewisse Gleichgiltigkeit erkennen.

Diese durch fünf andere gleichartige Versuche bestätigte Erfahrung macht es unzweifelhaft, dass die Todesursache bei einer Vellosinintoxication in einer Lähmung der Respiration zu suchen ist. Der Grund dieser Lähmung kann, da Muskeln und peripherische Nerven intakt sind, nur in einer Paralyse des in der Medulla oblongata belegenen Respirationscentrums bestehen.

Bemerkenswert ist noch, dass durch die künstliche Respiration die Zuckungen in ihrer Dauer und Häufigkeit in unverkennbarer Weise abgeschwächt wurden. Wenn ich nach Beendigung der später zu besprechenden Versuche über den Blutdruck, wo also die Tiere 0,15 V h. p. kg. erhalten hatten und durch künstliche Respiration am Leben geblieben waren, diese von dem Appa-

rate abnahm, so bemerkte ich mehrere Male eine grosse Schlaffheit an ihnen. Während der letzten Zeit der Versuche hatten auch keine Krämpfe mehr bestanden. Die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, dass bei Anwendung noch grösserer Dosen und gleichzeitig künstlicher Respiration sich die Ausbildung eines Lähmungsstadiums herbeiführen lässt.

Zum Zweck der Untersuchungen über die Wirkung des Vellosins auf den Circulationsapparat wurden an Fröschen und Kaninchen Versuche zunächst über die Beeinflussung der Pulsfrequenz vorgenommen, deren Ergebnisse in folgender Tabelle niedergelegt sind.

Die senkrechten Reihen enthalten die Zahlen für die Herzkontraktionen, welche sich sämtlich auf den Zeitraum von einer Minute beziehen. Die feine horizontale Linie bezeichnet die Zeit der Injektion; die erste Columne giebt die Zeit in Minuten an, welche noch bis zur Injektion zu verstreichen hat resp. seit dieser bereits verflossen ist. Die Zahlen selbst sind genaueren, während der Versuche teils durch direkte Beobachtung vermittelst der Auscultation, teils mittelst des Zeichenapparates des neuen Cowl-Gad'schen Manometers aufgenommenen Kurven entlehnt. Geringe, vorübergehende Schwankungen sind in der Tabelle nur dann berücksichtigt worden, wenn sie während einer ganzen in derselben angenommenen Zeiteinheit von fünf Minuten andauerten.

Aus den angegebenen Zahlen geht hervor, dass die Einspritzungen von Vellosin bei allen Versuchstieren eine Verlangsamung der Herzcontraktionen zur Folge hatte, mit Ausnahme des Kaninchen 4 in vorstehender Tabelle, wofür ich eine Erklärung nicht habe.

Es scheint bei den Versuchen an Kaninchen nur vorgetäuscht zu werden, dass die Grösse der Verminderung der Pulsfrequenz mit der Erhöhung der Dosis nicht zunehmen soll. Bei den drei Fröschen, bei welchen während der Beobachtung über die Pulsfrequenz jeder Reiz, welcher einen Krampf auslösen konnte, thunlichst vermieden, also die Fehlerquelle, welche durch die Muskelarbeit entsteht, möglichst behoben wurde, ist auch der Procentsatz der Pulsverlangsamung bei der grösseren Dosis gewachsen. Ein Gleiches finden wir bei dem mit

	Frosch			Kaninchen						
	0,01 Vellos. hydr.	0,015 V. h.	0,04 V. h. in 2 Inj.	0,075 p. kg V. h.	0,075 p. kg V. h.	0,075 p. kg V. h.	0,1 p. kg V. h.	0,15 p. kg V. h.	0,15 p. kg künstl. Respir.	0,15 p.kg künstl. Respir. Curare
1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7
15	40	36	30		244	268		168	228	228
10	40	36	32		240	276	200	160		
5	39	36	32	224	244	268	200	160	232	228
5	35	36	32	224	220	268	172	152		
10	34	36	32	200	196	272	236	∞ exit.	224	
15	32	33	30	192	220	232	276			192
20	29	32	28	188	188	200	256		196	180
25	29	32	25	188	180	216	240		180	
30	30	29	28	176	180	176	232			156
35	30	28	Inj. 0,02	160	168	192	236		168	156
40	30	28	22	156	176	192	228		176	
45		28		152	192	192	224			144
50		24	20	152	184	200	240			
55		25		156	180	220	224		168	144
60		24	16	168	192	232	220			
5		25	18	180			208			
10		24	14	192	176		200			
15		24		192			192		160	
20		26	16	192			160			
25		26	20	196			140			
30		30	16	196			240			
35		30		196			∞ exit.		172	
40				196						
45				200						
50									180	
				Erniedrigung um:						
	10 26%	12 33%	18 56%	72 32%	76 31%	92 34,3%	(60) (30%)		72 31%	84 37%

Curare vergifteten Kaninchen, so dass ich annehme, dass man durch die Steigerung der Dosis auch eine entsprechende Vermehrung der Pulsverlangsamung erhalten würde, wenn dies nicht durch andere störende Momente wenigstens teilweise verhindert würde.

Um nun zu ergründen, worauf die oben beschriebenen Veränderungen der Pulsfrequenz zurückzuführen seien, ob auf eine Reizung der Hemmungsnerven des

Herzens, entweder der Hemmungsganglien im Herzen selbst oder des Vaguskernes in der Medulla oblongata, oder aber auf eine Lähmung der Acceleratoren des Herzens, oder vielleicht auf combinierte Wirkungen, wurden folgende Versuche angestellt.

11. An einem Kaninchen, welches in entsprechender Weise aufgespannt war, wurden die Nn. vagi beiderseits am Halse freipräpariert und auf Seidenfäden genommen, noch nicht abgebunden. Hierauf bekam das Tier eine subcutane Einspritzung von 0,08 p. kg. Es trat bald eine Verlangsamung der Pulsfrequenz ein. Nach einiger Zeit wurden beide Vagi möglichst weit oben abgebunden und oberhalb der Ligatur durchschnitten. Es zeigte sich nun, dass die Pulsfrequenz nach wie vor dieselbe blieb. Durch Faradisierung des peripherischen Stumpfes, welche Stillstand des Herzens zur Folge hatte, überzeugte ich mich, dass der durchschnittene Nerv auch wirklich der Vagus war.

Wäre die Pulsverlangsamung durch eine Reizung des Vaguskernes hervorgerufen worden, so hätte nach Durchschneidung des Vagus, also Ausschaltung des Kernes, die Frequenz bedeutend steigen müssen. Dies war aber, wie oben gesagt, nicht der Fall. Der Vaguskern war mithin intakt, und die Pulsverlangsamung musste andere Ursachen haben.

Zunächst soll das Protokoll für den eben citierten Versuch und einen anderen mit grösserer Dosis und künstlicher Respiration vorgenommenen gegeben werden.

11 U. 30 Min. Beendigung der Operation. Puls 244.
11 - 40 - Puls 240. Injektion von 0,08 p. kg Vellos. hydrochl.
11 - 50 - - 220.
11 - 54 - - 196.
11 - 57 - - 180.
12 - 00 - - 220 nach heftiger Zuckung.
12 - 2 - - 192.
12 - 7 - - 184.
12 - 12 - - 180.
12 - 15 - - 180, gering. Zuck.
12 - 18 - - 192, stärkere Zuck.
12 - 20 - - 168.
12 - 25 - - 176.

12 U. 30 Min. Puls 192, starke Zuck.
12 - 35 - - 184.
12 - 38 - - 180.
12 - 43 - - 200, heftige Zuck.
12 - 45 - - 192.
12 - 49 - - 176.
12 - 50 - Vagusdurchschneidung.
12 - 52 - Puls 176.
12 - 55 - - 180.

12. Der Versuch wird bei künstlicher Respiration vorgenommen. Die Herzthätigkeit wird vermittelst des Zeichenapparates des neuen Cowl-Gad'schen Manometers beobachtet.

10 U. 30 Min. Beendigung der Operation.
10 - 40 - Puls 228.
10 - 50 - - 232 bei künstlicher Respiration.
11 - 00 - Injekt. von 0,15 p. kg.
11 - 7 - Puls 224.
11 - 10 - - 220.
11 - 18 - - 196, Zuckungen.
11 - 25 - - 180.
11 - 33 - - 168.
11 - 40 - - 176.
11 - 53 - - 168.
12 - 30 - - 172.
12 - 35 - - 180.
12 - 43 - - 184.
1 - 8 - - 160.
1 - 13 - Durchschneidung der Vagi.
1 - 15 - Puls 164.
1 - 22 - - 160.
1 - 30 - - 160.
1 - 31 - Beendigung der künstl. Respiration.
1 - 40 - Puls 140.

Es wurden noch ausser diesen beiden vier Versuche über die Erfolge einer Vagusdurchschneidung gemacht. Drei unter ihnen, bei welchen das erwähnte Manometer zur Anwendung kam, ergaben dasselbe Resultat, nämlich Fehlen einer Reizung des Vaguskernes. Der vierte, bei welchem die Herzkontraktionen mittelst der Auscultation gezählt wurden, zeigte nach der Durchschneidung der Vagi einen Anstieg der Pulsfrequenz um 40 Schläge in

der Minute. Da ich glaube sagen zu dürfen, dass Fehler bei den anderen Versuchen ausgeschlossen sind, so bin ich geneigt, bei dem einen von sechs bezüglichen Versuchen die Pulsbeschleunigung als ein zufälliges, durch unbekannte Ursachen herbeigeführtes Ereignis anzusehen und bei der Beurteilung der Wirkung des Vellosins unberücksichtigt zu lassen.

Hiermit wäre nun zwar bewiesen, dass der Vaguskern keiner Reizung durch das Vellosin unterliegt, doch bleibt immer noch die Frage offen, ob nicht etwa die Hemmungsganglien im Herzen selbst, d. h. die Vagusendigungen in einen Zustand vermehrter Thätigkeit versetzt wurden. Eine Entscheidung über diesen Punkt kann nur erbracht werden, wenn die Hemmungsganglien ebenso wie der Vaguskern völlig ausser Wirkung gesetzt werden. Das geschah folgendermaassen.

Der Versuch wurde ebenso wie der letzte vorbereitet; es wurden also die Nn. vagi freigelegt und angeschlungen; in die Trachea wurde eine Kanüle für die künstliche Respiration eingebunden. Ausserdem wurde noch in eine V. jugularis eine Hahnkanüle eingelegt und zwar nach dem Herzen zu. Das Kaninchen erhielt 0,15 Vellosin. hydrochl. p. kg injiciert. Sobald das Stadium der Pulsverlangsamung eingetreten war, wurden beide Vagi abgebunden und durchschnitten. Der Effekt war derselbe, der Vaguskern war intakt. Die Reizung des peripherischen Stumpfes bewirkte Stillstand des Herzens, es war also in Wahrheit der durchschnittene Nerv der Vagus und seine Endigungen im Herzen waren erregbar. Nun wurden durch die oben erwähnte Kanüle 2 ccm einer 1 %igen Atropinlösung, also 0,02 Atropin. sulfur. direkt in das Herz injiciert, um daselbst die Hemmungsganglien des Vagus zu lähmen. Die Frequenz der Herzkontraktion wurde ungleich, wie dies nicht anders nach der Einspritzung einer fremden, noch dazu giftigen Substanz direkt ins Herz zu erwarten ist; sie stieg auch im ganzen genommen etwas, blieb jedoch am Schlusse wieder unter derjenigen Zahl, welche das Tier zu Anfang des Versuches dargeboten hatte, erheblich zurück. Dass in der That das Atropin seine Wirkung entfaltet hatte, dass also die Endigungen des Vagus im Herzen gelähmt und somit der ganze Nerv in seiner

Wirkung auf das Herz ausgeschaltet war, zeigte sich an dem Verhalten bei elektrischer Reizung des mit dem Herzen in Verbindung stehenden Stumpfes. Das Herz schlug bei Schliessung des Stromes ruhig weiter.

Es ist dadurch der sichere Beweis geliefert, dass die Veränderung der Pulsfrequenz nichts mit einer Reizung des Vagus zu thun hat, sondern dass dieselbe lediglich von einer Affektion der accelerierenden Nerven des Herzens durch das Vellosin bedingt ist. Es hätte die Pulsfrequenz bei völliger Ausschaltung des Vagus wenigstens auf die anfängliche Höhe ansteigen müssen, wenn die Thätigkeit der Acceleratoren die gewöhnliche gewesen wäre.

13.	2 U. 50 Min.		Beendigung der Operation.
	2 - 57 -	Puls 192.	
	3 - 00 -	- 200.	Künstliche Respiration.
	3 - 5 -	- 200.	
	3 - 6 -	Injektion von 0,15 Vellos. hydrochloric. p. kg.	
	3 - 12 -	Puls 204.	
	3 - 14 -	- 192.	
	3 - 17 -	- 180.	
	3 - 25 -	- 168.	
	3 - 28 -	- 156.	
	3 - 31 -	- 156.	
	3 - 35 -	- 160.	
	3 - 36 -	- 164.	Durchschneidung der Vagi.
	3 - 37 -	- 164.	
	3 - 38 -	- 164.	
	3 - 39 -	Injektion von 0,02 Atrop. sulfur.	
	3 - 40 -	Puls 168.	
	3 - 40,5 -	- 176.	
	3 - 41 -	- 172.	
	3 - 41,5 -	- 180.	
	3 - 42 -	- 168.	
	3 - 42,5 -	- 164.	
	3 - 43 -	- 184.	
	3 - 43,5 -	- 168.	
	3 - 44 -	- 172.	

3	U.	44,25	Min.	Puls 196.
3	-	45	-	- 172.
3	-	45,5	-	- 180.
3	-	46	-	- 184.
3	-	46,5	-	- 192.
3	-	47	-	- 180.
3	-	48	-	- 184.
3	-	48,25	-	- 192.
3	-	49	-	- 172.
3	-	49,5	-	- 172.
3	-	50	-	- 172.
3	-	60	-	- 172.

Es liegt keine Veranlassung vor, eine Einwirkung auf die automatischen, den Rhythmus der Herzkontraktionen beherrschenden Ganglien des Herzens anzunehmen, da der Puls während sämtlicher Versuche regelmässig blieb.

Ebenso wenig wird der Herzmuskel selbst beeinflusst. Schneidet man von dem Herzen eines Frosches, welcher durch eine genügende Dosis Vellosin getötet ist, die Spitze ab, so contrahiert sich dieselbe, wenn man sie durch einen Stich mit einer Nadel direkt reizt.

Die Blutdruckversuche wurden ebenso wie die vorhergehenden an Tieren mit intakten Herznerven und folgender Vagusdurchschneidung, dann mit Vagusdurchschneidung und Atropininjektion gemacht. Nachdem die Versuchstiere demgemäss vorbereitet, auch mit einer Trachealkanüle für die künstliche Respiration versehen worden waren, wurde in die A. carotis sinistra eine Glaskanüle mit weiter Öffnung eingebunden, welche unter den notwendigen Vorsichtsmaassregeln mit dem, mit einer 25^{0}_{0}igen Lösung von Magnes. sulf. gefüllten Zeichenapparat des neuen Cowl-Gad'schen Manometers in Verbindung gebracht wurde. In Bezug auf die Veränderung der Pulsfrequenz entsprechen die Resultate dieser Versuche den vorher angeführten.

Die Versuche wurden sowohl mit kleineren, als auch mit grossen Dosen vorgenommen, doch kommen bei Anwendung der letzteren die bezüglichen Verhältnisse besser zur Anschauung, weshalb ich nur die, solche Dosen betreffenden anführe. Die Darstellung geschieht am besten in der nachfolgenden Tabelle, welche an der Hand der mit dem Manometer aufgenommenen Pulskurven berechnet ist.

Uhr	Kurve	Puls-frequenz	Höhe in Hg-mm des Blut-drucks	der Puls-welle	Bemerkungen
1,22	1	256	115	20	Nach beendigter Operation. Gewöhnliche Kurve, doch ist manchmal die Spitze der Erhebung in eine fast horizontale Linie ausgezogen, ähnlich dem ersten Teil einer Pulskurve der A. cruralis beim Menschen.
1,37	2a	252	110	20	Bei künstlicher Respiration. Rückstosselevation meist ausgesprochen, nicht selten puls. dicrot.
1,40	2b	256	115	20—22	Puls nur zu Anfang einige Male dicrot., nachher mehr wie in Kurve 1.
1,41					Injektion von 0,15 Vellos. hydrochl. p. kg.
1,44	3	256	120	22	Status idem.
1,46	4	256	120	20—22	Status idem.
1,49	5	240	120	20	Rückstosselevation meist undeutlich, öfter puls. monocrot. Spitzen fast nie scharf.
1,52	6	236	120	20	Rückstosselevation etwas deutlicher, sonst Status idem.
1,55	7	200	130	15—18	Meist anakroter Puls. Rückstosselevation auf halber Höhe.
1,58	8	200	135	20—22	Anakroter Puls. Rückstosselevation häufig weiter nach unten gerückt, manchmal auch fehlend.
2,01	9	220	140	22—25	Anakroter Puls, Spitze abgerundet, sonst Status idem.
2,03	10	220	132	20—22	Status idem.
2,05					Durchschneidung der Vagi.
2,06	11	212	105	22	Aufsteigender Schenkel sehr steil, scharf in den absteigenden übergehend. Dieser bis ganz unten steil abfallend. Dann dikrote Erhebung.
2,08	12	212	120	20	Anstieg und Abfall weniger steil. Meist deutlicher Rückstoss. Selten dicrot.
2,14	13	204	130	22	Spitzen nicht mehr so scharf, sonst wie Kurve 7.

Die Tabelle zeigt also zunächst wieder eine Pulsverlangsamung, wenn auch nicht von der Grösse, wie nach den entsprechenden Werten der früheren Angaben zu erwarten gewesen wäre.

Der Blutdruck steigt mit Abnahme der Pulsfrequenz, und zwar in diesem Falle um 25 mm Quecksilber, in der A. carotis, was einer Vermehrung des Seitendruckes um rund 34 g auf den Quadratcentimeter gleichkommen würde. Im einzelnen sind folgende Schwankungen zu verfolgen. Zuerst sinkt bei der künstlichen Respiration der Blutdruck um ein geringes, während die Stärke der einzelnen Herzsystolen dieselbe bleibt, aber ihre Zeitdauer um ein weniges abnimmt. Bald kehren jedoch die Verhältnisse wie vor der künstlichen Respiration zurück, um bis zum Eintritt der Pulsverlangsamung dieselben zu bleiben. Der sich nun ausbildende höhere Druck in der Arterie ist wohl, wenigstens zum allergrössten Teil, auf eine Kontraktion der Gefässmuskulatur zurückzuführen, wie sie zum Zustandekommen des Anacrotismus notwendiger Weise angenommen werden muss, wenn eine Vermehrung der in einer Systole in das Arteriensystem geworfenen Blutmenge, wie hier, ausgeschlossen werden kann, weil entsprechend der verminderten Dehnbarkeit der Arterie die Höhe der einzelnen Pulswelle abnimmt. Das Heruntersinken der Rückstosselevation und ihr gänzliches Verschwinden hängen ebenfalls mit der vermehrten Spannung zusammen.

Die weitere Erhöhung des Blutdruckes, wie sie Kurve 8 und 9 zeigen, führe ich nicht mehr in demselben Maasse auf eine Vermehrung der Kontraktion der Arterienmuskulatur zurück; vielmehr glaube ich, dass die hohen Pulswellen, welche den Anacrotismus noch in verstärktem Grade zeigen, den Schluss auf eine Verstärkung der Herzthätigkeit gestatten. Es müsste ja sonst die Pulswelle bei dem immer noch steigenden Blutdruck, wie vorhin, ebenfalls noch niedriger geworden sein. Gerade das Gegenteil hiervon ist aber eingetreten. Bei der Systole wird mehr Blut als vorher in das Arteriensystem geworfen, die Systole selbst wird mit vermehrter Kraft ausgeführt.

Die beiderseitige Vagusdurchschneidung bringt ein bedeutendes Absinken des Blutdruckes mit allen bezüg-

lichen Phänomene der Pulskurve hervor, von welchem sich das Tier erst allmählich wieder erholt.

Die übrigen Versuche mit nachfolgender Atropininjektion zeigen in allen wesentlichen Punkten dieselben Erscheinungen, wie sie eben geschildert sind, und bestätigen bezüglich der Veränderungen der Pulsfrequenz die an der betreffenden Stelle gemachten Angaben. Der eine derselben ist zur Veranschaulichung der Atropinwirkung oben im Protokolle als Versuch 13 mitgeteilt. Ich sehe deshalb von einer tabellarischen Darstellung dieser Versuche ab.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Arbeit noch einmal zusammen, so würden dieselben folgende sein:

1. Das Vellosin scheint keine lokal irritierende Wirkung zu haben.

2. Es ist eine ziemlich giftige Substanz, 0,005 rufen bei Fröschen schwere Vergiftungserscheinungen hervor, die letale Dosis liegt ungefähr bei 0,05. Kaninchen reagieren schon auf 0,75 p. kg ziemlich stark, und werden durch 0,15 p. kg fast ausnahmslos schnell getötet.

3. Das Vellosin bewirkt bei Fröschen fast nur reflektorisch eintretende, langgezogene tetanische Zuckungen, bei Kaninchen häufig spontan eintretende meist klonische, seltener tetanische Zuckungen, bisweilen bei tötlichen Dosen Opistotonus.

4. Bei Fröschen folgt dem Erregungsstadium ein solches der Lähmung, bei Kaninchen bleiben Zuckungen bis zum Tode bestehen, nur in den krampffreien Pausen findet sich grosse Schlaffheit.

5. Die Muskulatur und die peripherischen Nerven werden von der Wirkung des Vellosins nicht betroffen.

6. Das Rückenmark wird zuerst gereizt, dann gelähmt. Das Lähmungsstadium tritt bei Fröschen ziemlich früh ein und dauert lange; bei Kaninchen bleibt es entweder ganz aus oder tritt erst unmittelbar vor dem Tode ein.

7. Eine Reizung der corticalen motorischen Grosshirncentren oder des Krampfcentrums in der Med. oblongata ist nicht ausgeschlossen, bei Kaninchen sogar wahrscheinlich.

8. Die Atmung wird dyspnoisch, das Atmungscentrum wird zuerst gereizt, dann gelähmt.

9. Die Pulsfrequenz wird verlangsamt um ungefähr 30—35% im Mittel der ursprünglichen Höhe und zwar durch eine lähmende Einwirkung auf die Acceleratoren des Herzens. Der Vagus, die automatischen Ganglien im Herzen und der Herzmuskel werden nicht beeinflusst.

10. Die Systole des Herzens wird kräftiger und fördert mehr Blut.

11. Der Blutdruck steigt teilweise durch Kontraktion der Gefässmuskulatur, bewirkt durch Reizung des Centrums der Vasomotoren, teilweise durch die sub 10 aufgeführten Momente.

12. Der Tod tritt ein durch Lähmung des Respirationscentrums.

Wenn ich in Kurzem, anknüpfend an die oben erwähnten chemischen und botanischen Beziehungen zwischen dem Brucin und dem Vellosin, noch einen Vergleich betreffend die physiologische Wirkung beider Substanzen geben soll, so würde dieser folgendermaassen ausfallen.

Brucin[9])	Vellosii
Geschmack bitter	desgl.
Gesteigerte Reflexerregbarkeit	desgl.
Tetanische Krämpfe	desgl.
Die Krämpfe werden ausgelöst durch die geringsten Reize	desgl.
Die Krämpfe sind Folge einer gesteigerten Erregbarkeit des Rückenmarks	desgl.
In den krampffreien Pausen ruhige Atmung	desgl.
Das Athmungscentrum wird erregt	desgl.
Puls klein, frequent	Puls von zunehmender Grösse, verlangsamt.
Steigerung des Blutdruckes	desgl.
Keine Einwirkung auf die peripherischen Nerven und die gestreifte Muskulatur	desgl.
Der Tod erfolgt durch Lähmung des überreitzten Rückenmarks und des Atmungscentrums	desgl.

[9]) Die Angaben über das Brucin sind dem Lehrbuche von Liebreich und Langgaard entnommen.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Geh. Medic.-Rat Prof. Dr. Liebreich für die freundliche Überweisung des Materials, Herrn Dr. Langgaard und Herrn Dr. Freund für ihren liebenswürdigen Rat bei Anfertigung dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Der N. vagus ist beim Menschen auch unter normalen Verhältnissen von seinem Kerne aus tonisch innerviert.

II.

Die Äthernarkose ist derjenigen mit Chloroform gleichzustellen.

III.

Die Scabies bei Kindern erfordert die grösste Sorgfalt in der Behandlung.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Max Schultze, Sohn des Ingenieurs Albert Schultze, evangelischer Confession, wurde am 11. Nov. 1868 zu Berlin geboren, besuchte dortselbst die 32. Gemeindeschule und das Friedrichs-Gymnasium, später das Kgl. Kaiserin-Augusta-Gymnasium zu Charlottenburg und das Kgl. Paedagogium zu Putbus. Die letztere Anstalt verliess er mit dem Zeugnis der Reife, um an der Universität zu Berlin Medicin zu studieren. Am 3. Nov. 1891 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 2. Nov. 1893 das Tentamen medicum, am 7. Nov. 1893 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Docenten:

Assmann, v. Bardeleben, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Fasbender, Gerhardt, Gusserow, Hartmann (†), Hertwig, v. Hofmann (†), Klemperer, Langgaard, Leyden, Liebreich, Olshausen, Rawitz, Rubner, Schlange, Schweigger, Schwendener, Sonnenburg, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht der Verfasser seinen wärmsten Dank aus.